



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Termoablación en el hepatocarcinoma

Thermal ablation in hepatocellular carcinoma

Autor: María Álvarez Arias

Director/es: Dr. Juan Carlos Rodríguez San Juan,
Dr. Federico Jose Castillo Suescun

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 2 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| <i>Epidemiología y factores de riesgo del hepatocarcinoma</i> | <i>4</i> |
| <i>Diagnóstico precoz.....</i> | <i>5</i> |
| <i>Diagnóstico del hepatocarcinoma</i> | <i>6</i> |
| <i>Evaluación pronóstica</i> | <i>7</i> |
| <i>Tratamiento del hepatocarcinoma</i> | <i>9</i> |
| <i>Perspectivas de futuro en el hepatocarcinoma</i> | <i>16</i> |
| HIPÓTESIS..... | 17 |
| OBJETIVOS..... | 17 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 18 |
| DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO | 18 |
| RECOGIDA DE INFORMACIÓN..... | 18 |
| DEFINICIONES DE LAS VARIABLES | 18 |
| ANÁLISIS DE LOS DATOS | 20 |
| RESULTADOS | 21 |
| CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO | 21 |
| CARACTERÍSTICAS CHC AL DIAGNÓSTICO | 22 |
| TRATAMIENTO PUENTE | 22 |
| COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS | 23 |
| SUPERVIVENCIA | 24 |
| RECIDIVA TUMORAL..... | 25 |
| DISCUSIÓN..... | 28 |
| CONCLUSIONES | 30 |
| REFERENCIAS | 31 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 35 |

RESUMEN

Introducción: La termoablación es un tratamiento puente ampliamente utilizado en el manejo del hepatocarcinoma previo al trasplante. La radiofrecuencia es la técnica más utilizada, mientras que la ablación por microondas está ganando adeptos.

Objetivos: Evaluar la eficacia de la termoablación en la inducción de necrosis completa mediante análisis histológico, y su influencia sobre la recidiva en el órgano trasplantado.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de 67 pacientes trasplantados por hepatocarcinoma con termoablación previa al trasplante. Se evaluó su eficacia mediante técnicas radiológicas y análisis histológico, valorando la respuesta como completa, parcial o ausente.

Resultados: Se obtuvo respuesta completa valorada por anatomía patológica en 35 nódulos (52.2%), parcial en 31 (46.3%), y ausente en 1 (1.5%). Tras compararlo con los resultados obtenidos por TAC, se evidenció que las técnicas radiológicas son muy sensibles pero poco específicas para detectar respuesta completa. No se encontraron diferencias significativas ($p=0.57$) entre la recidiva tumoral y los distintos niveles de respuesta patológica.

Conclusiones: La termoablación no puede considerarse un tratamiento curativo del hepatocarcinoma. La valoración mediante técnicas radiológicas sobreestima la eficacia del tratamiento ablativo térmico. La presencia de necrosis completa no tiene efecto sobre la recidiva en el órgano trasplantado.

Palabras clave: análisis histológico, hepatocarcinoma, trasplante hepático, termoablación, recidiva.

ABSTRACT

Introduction: Thermoablation is a bridge treatment widely used in hepatocellular carcinoma prior to transplant. Radiofrequency is the most frequently technique while microwave ablation is gaining importance.

Objective: To evaluate the efficiency of thermoablation on complete necrosis induction trough histological analysis, and its influence on the transplanted organ recurrence.

Methods: Retrospective analysis of 67 transplanted patients because of hepatocellular carcinoma, that received thermal ablation before the transplant. Efficiency was evaluated through radiological techniques and histological analysis, evaluating the response as complete, partial or absent.

Results: Completed response validated by pathologic anatomy was found in 35 nodules (52.2%), partial in 31 (46.3%) and absent in 1 (1.5%). Compared to the CT scan results, radiological techniques are very sensitive but less specific for detecting a complete response. Significant differences ($P=0.57$) weren't found between tumoral recurrence and different levels of pathological response.

Conclusions: Thermoablation can't be considered a curative treatment for hepatocellular carcinoma. Radiological techniques overestimate the efficiency of thermal ablation. Complete necrosis has no effect on recurrence after liver transplant.

Key words: histological analysis, hepatocellular carcinoma, hepatic transplant, thermoablation, recurrence.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología y factores de riesgo del hepatocarcinoma

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye un problema médico relevante. Es la neoplasia primaria hepática más frecuente. Es el sexto tumor más frecuente a nivel mundial, y el cuarto más letal con aproximadamente 841 000 casos nuevos y 782 000 muertes anuales. Su incidencia varía según el área geográfica.^{1,2}

En España la tasa de incidencia es de 5-10 casos/100 000 habitantes/año. La máxima incidencia de CHC se encuentra en el Sudeste de Asia y en África Subsahariana, asociado sobre todo a la infección por el virus de la hepatitis B y a la exposición a aflatoxinas. En países occidentales la causa más frecuente es la infección por el virus de la hepatitis C y el consumo de alcohol.

En los últimos años se han producido variaciones epidemiológicas en determinadas áreas. Así, en países donde la infección por el VHB era una causa fundamental de desarrollo de hepatocarcinoma, gracias a la implementación universal de la vacuna frente al VHB, éste ha disminuido notablemente. En España, actualmente el VHC constituye el principal factor de riesgo de desarrollo de CHC.³

La heterogeneidad en su distribución está fuertemente ligada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo que se asocian al desarrollo de esta enfermedad. Los principales factores de riesgo de CHC conocidos se clasifican en víricos, como son la infección por VHC o VHB, tóxicos, donde se incluye el consumo de alimentos con aflatoxinas y el abuso de alcohol, metabólicos, que engloba al síndrome metabólico y la diabetes mellitus y autoinmunes como la cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune.

Se estima que en los próximos años la incidencia de esta enfermedad irá en aumento debido al aumento de obesidad y la infección por el VHC.⁴ Debido a la evidente relevancia clínica de esta patología, se han desarrollado técnicas que permiten un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado al estadio en el que se encuentre el tumor.

Es un tumor que se desarrolla en el contexto de inflamación crónica del hígado, por ello, cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática debe considerarse un factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma hepatocelular.

La prevención eficaz de desarrollo de CHC debe realizarse evitando los factores de riesgo que predisponen a su aparición. En caso de que el factor de riesgo ya se haya adquirido, la única opción disponible es prevenir la progresión a cirrosis y el abandono de los hábitos tóxicos que aumentan el riesgo. La prevención primaria constituye la medida más eficaz.³

En España, el manejo tanto diagnóstico como terapéutico de estos pacientes se lleva a cabo por comités multidisciplinares.⁴

Diagnóstico precoz

El cribado en oncología se realiza con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada a una determinada neoplasia. La decisión para entrar en un programa de cribado se basa en el riesgo de desarrollar CHC, pero éste no es homogéneo en todos los pacientes.

Un estudio prospectivo y aleatorizado realizado en China, evidencia que se puede reducir la mortalidad hasta un 37% en el grupo de los pacientes sometidos a cribado.⁵

Las técnicas de cribado de CHC se pueden dividir en serológicas y radiológicas.

La prueba radiológica de elección para el cribado es la ecografía abdominal, por su ausencia de radiación, amplia disponibilidad y su escaso coste económico. Cuando se realiza en centros experimentados, su sensibilidad es cercana al 85% y su especificidad es igual o incluso mayor. Entre sus desventajas se encuentra que es observador dependiente y que depende en parte de la fisonomía del paciente.⁶

Seis meses parece el intervalo de tiempo ideal para la realización de test de cribado, ya que corresponde a la media de tiempo en la que un nódulo de CHC dobla su volumen, además, no se ha visto ningún beneficio en la supervivencia realizando test de cribado con una frecuencia mayor.⁷

El TAC como técnica de detección precoz se desaconseja por el riesgo de irradiación, además de una menor disponibilidad y coste-eficacia. Y lo mismo ocurre con la RMN.

Respecto a los marcadores tumorales, el más utilizado es la AFP, pero no se recomienda su determinación por haber demostrado bajo rendimiento para la detección precoz,³ ya que tumores de reciente aparición tienden a no asociar elevaciones en los niveles de AFP, y además, los pacientes con cirrosis pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de CHC.

Además de AFP, también existen otros marcadores como des-gamma-carboxi protrombina, Golgi-protein-73, Glypican-3, la fracción de AFP ligada a lectina y el inhibidor Dickkopf 1 de la vía Wnt, pero presentan los mismos defectos que AFP y por ello no se recomienda su uso en screening.

Por tanto, la ecografía abdominal cada 6 meses parece el método “gold standard” para el screening del CHC. Tanto la sociedad europea como la americana recomiendan el uso de la ultrasonografía exclusivamente, ya que diversos estudios y meta-análisis demostraron la ausencia de beneficio al usarla en combinación con los niveles de AFP.

Como el principal factor de riesgo de desarrollar CHC es la presencia de cirrosis, deben considerarse como candidatos a cribado todos los pacientes con cirrosis independientemente de su etiología, ya que cualquier paciente con elevado riesgo de desarrollar CHC se puede beneficiar de la detección de la enfermedad en fases iniciales, ya que es el momento en el que más opciones curativas hay disponibles.

La transición de fibrosis a cirrosis no se puede definir correctamente, y por ello no se puede saber con exactitud cuando iniciar los programas de cribado. Es por eso que a estos pacientes también se les ofrece entrar en el programa de cribado.

Diagnóstico del hepatocarcinoma

El diagnóstico del carcinoma hepatocelular se puede hacer por métodos invasivos o no invasivos.

Los métodos no invasivos incluyen técnicas radiológicas como el TAC o la RMN, que constituyen hoy en día el “gold standard” para caracterizar un nódulo detectado previamente por ecografía.

El CHC presenta una vascularización predominantemente arterial, frente al resto de parénquima hepático que tiene una vascularización mixta, arterial y portal. Esto condiciona un patrón vascular específico del CHC basado en una intensa captación de contraste en fase arterial seguida de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal.

Desde la conferencia consenso de la EASL que tuvo lugar en Barcelona en el año 2000 se han ido refinando los criterios de diagnóstico no invasivo del CHC.⁸ De acuerdo a estos criterios, se puede establecer el diagnóstico de CHC si un nódulo >1 cm en un hígado con hepatopatía crónica muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguida de lavado precoz en fase venosa explorado mediante TAC o RMN, sin necesidad de obtener confirmación histológica. En caso de que el patrón no sea específico, se debe confirmar el diagnóstico mediante anatomía patológica. En caso de que sea un nódulo <1 cm, se recomienda seguimiento mediante ecografía cada 3-4 meses para detectar cambios en su tamaño, y en caso de aumentar, poder aplicar los criterios anteriores.³

Se ha cuestionado la validez de la ecografía con contraste como método diagnóstico debido a su dificultad para diferenciar entre colangiocarcinoma y hepatocarcinoma,⁹ y porque independientemente del resultado de la ecografía, se debe de realizar un TAC o una RMN para confirmar el diagnóstico y realizar el estudio de extensión.³ Por ello, se descarta la ecografía con contraste como método diagnóstico de CHC.

Se han intentado validar otros parámetros como la presencia de grasa intralesional o de pseudocápsula, pero no se ha obtenido evidencia sólida que permita su utilización.^{3,9}

El *American College of Radiology, ACR*, ha propuesto un sistema que permite estandarizar la recogida de datos e interpretación de pruebas radiológicas en pacientes en riesgo de desarrollar CHC. Se conoce como LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), y divide las observaciones en 6 grupos diferentes, que estiman la probabilidad de que el nódulo estudiado sea un hepatocarcinoma y la malignidad asociada a cada categoría.³

En pacientes no afectos de hepatopatía crónica en los que no es posible realizar un diagnóstico siguiendo los criterios de diagnóstico no invasivo del CHC, se debe confirmar el diagnóstico mediante pruebas histológicas. La realización de una PAAF está indicada

en todos los nódulos sospechosos que se detecten en hígados no cirróticos y en aquellos nódulos en hígados cirróticos que no cumplan los criterios de diagnóstico no invasivo.

Se debe tener en cuenta que no siempre es posible realizar una punción, bien sea por la localización del nódulo o por co-patología acompañante, como pueden ser trastornos de coagulación o la presencia de ascitis. La PAAF tiene una sensibilidad entre 83-90% y una especificidad del 100%, y este procedimiento no está exento de complicaciones, como hemorragias y diseminación local, aunque su incidencia es muy baja, del 0,1%.³ Presenta una tasa de falsos negativos del 30%, por ello, ante un resultado negativo en la biopsia no se puede descartar un CHC y se debe valorar la obtención de una nueva biopsia.¹⁰

Los niveles de AFP no se utilizan para diagnóstico de CHC debido a su escaso rendimiento diagnóstico ya que pueden estar elevados en otros tumores, y elevaciones muy marcadas no son específicas de CHC.

Evaluación pronóstica

El pronóstico de los tumores sólidos depende sobre todo del estadio en el que se encuentra el tumor al momento del diagnóstico y ello permite elegir el tratamiento más adecuado, sin embargo, en este tumor la predicción pronóstica es más compleja.

La evaluación pronóstica es un paso crucial en el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular.

Desde que la mayor parte de los pacientes también presentan daño hepático, para la estadificación y tratamiento en el caso del hepatocarcinoma se debe considerar en conjunto el grado de alteración de la función hepática y la extensión del tumor.

Para valorar el grado de disfunción hepática existen diferentes clasificaciones, como la escala Child-Pugh.

Se debe tener en cuenta también el estado de salud global del paciente, evaluado mediante escalas como el ECOG Performance Status.

Por tanto, aquellos sistemas de evaluación pronóstica que sólo tengan en cuenta una dimensión de la enfermedad y no el conjunto, no son útiles ya que son inexactos.

Existen múltiples sistemas de evaluación pronóstica del CHC. El sistema de estadificación del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), desde su primera publicación en el año 1999, se ha ido actualizando de acuerdo a los últimos avances, e incluye la valoración del estado general del paciente mediante el ECOG Performance Status, el grado de disfunción hepática valorado mediante la escala Child-Pugh, y las características tumorales incluyendo el tamaño, número y extensión. El BCLC vincula cada categoría con la opción de tratamiento que aumenta la supervivencia en cada grupo de pacientes.

Es el sistema recomendado por diferentes sociedades científicas como la AASLD, la EASL la World Gastroenterology Organisation, entre otras y se halla ampliamente validado.³ Estadifica a los pacientes con CHC en 5 estadios (BCLC 0: estadio muy inicial, BCLC A:

estadio inicial, BCLC B: estadio intermedio, BCLC C: estadio avanzado, y BCLC D: estadio terminal)

El Estadio BCLC 0 incluye a pacientes con función hepática preservada, asintomáticos, con tumores <2 cm sin invasión vascular ni diseminación.

El Estadio BCLC A incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) con un nódulo solitario o un máximo de 3 nódulos de hasta 3 cm de diámetro.

El Estadio BCLC B incluye tumores multifocales sin invasión vascular ni diseminación extrahepática, con función hepática y estado general conservado.

En el Estadio BCLC C se encuentran aquellos pacientes con función hepática conservada, pero que tienen un hepatocarcinoma con invasión vascular y/o extrahepática y/o con afectación leve del estado general.

El Estadio BCLC D incluye pacientes con función hepática deteriorada y/o afectación grave del estado general, independientemente de la extensión tumoral.

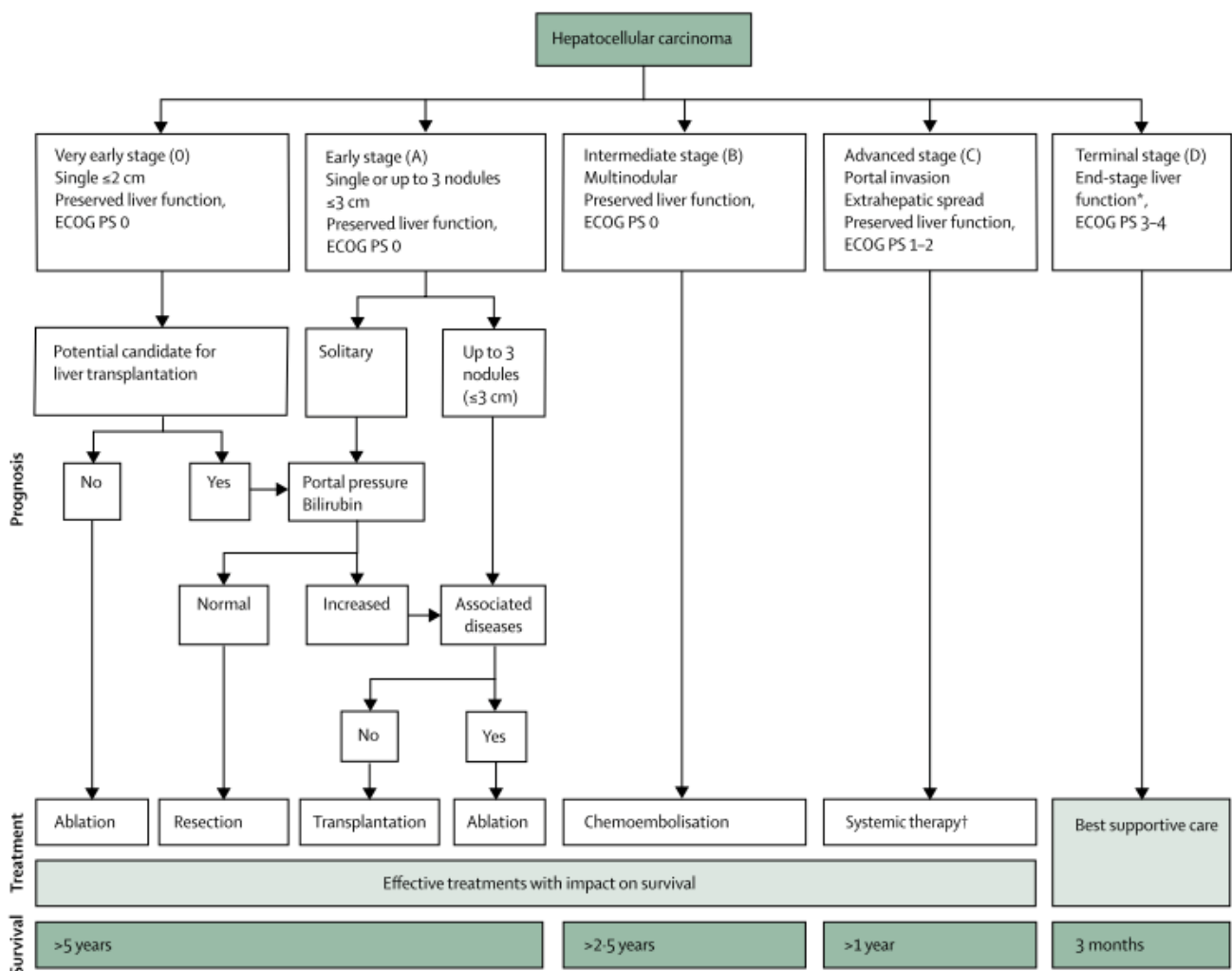


Figura 1: Estadaje y estrategia de tratamiento del BCLC. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018.¹³

El sistema de clasificación BCLC no es rígido, sino que tiene en cuenta las situaciones individuales de cada paciente, que pueden llegar a contraindicar el tratamiento óptimo inicial indicado. En ese caso, se debería de pasar a la segunda línea de tratamiento. Este concepto se define como migración de tratamiento.^{9,11}

Tratamiento del hepatocarcinoma

En cáncer, tener un diagnóstico certero es un paso fundamental previo a la indicación de tratamiento.

El objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia manteniendo la mayor calidad de vida posible.

Hace años, esta patología solo se diagnosticaba en fases tardías donde el tratamiento curativo no era posible, y se consideraba el CHC como un episodio terminal en el contexto de la cirrosis. Actualmente, gracias a los programas de detección precoz es posible detectar la enfermedad en fases tempranas y aplicar tratamientos con intención curativa.

Cuando el tumor se detecta en fases iniciales, el paciente se puede beneficiar de tratamientos potencialmente curativos como la resección quirúrgica, ablación o el trasplante. En estadios intermedios, la TACE ha demostrado ser la más eficaz, mientras que en estadios avanzados los tratamientos con cabida son los inhibidores de la tirosin quinasa como el Sorafenib o Regorafenib, y por último, en estadios terminales solo se pueden ofrecer medidas paliativas. La indicación de tratamiento debe ser evaluado individualmente,³ y el éxito en los tratamientos también depende de haber hecho una selección cuidadosa del candidato para ese tipo de tratamiento.

Dada la complejidad y la amplia variedad de tratamientos disponibles, se aconseja derivar estos casos a centros de referencia donde equipos multidisciplinares formados por hepatólogos, oncólogos, radiólogos, patólogos y cirujanos tengan experiencia en el manejo de esta enfermedad.

Tratamiento del hepatocarcinoma

-Resección quirúrgica

La resección constituye la primera opción terapéutica en tumores que aparecen sobre hígados sin cirrosis.¹¹ Sin embargo, en nuestro medio la mayor parte aparecen sobre hígados con hepatopatía crónica, en los que el deterioro de la función hepática limita la viabilidad posterior a la resección por el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria.³

En pacientes con cirrosis hepática descompensada la resección está totalmente contraindicada y se debe plantear la posibilidad de trasplante hepático.

En pacientes con cirrosis hepática compensada se debe sopesar la supervivencia a largo plazo que ofrece la resección con la que ofrecen otras técnicas como el trasplante o la ablación. La HTPCS se define como la presencia de un gradiente de presión portal >10

mmHg.⁹ La presencia de HTPCS (hipertensión portal clínicamente significativa) predice una menor supervivencia, y se asocia a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias. Se puede evaluar la presencia de HTPCS mediante criterios indirectos como la presencia de ascitis o varices esofágicas, aunque la forma más precisa para evaluarlo es mediante la medición directa del gradiente de presión a nivel de la vena suprahepática.¹² También se puede determinar su presencia mediante elastografía hepática.

El tamaño tumoral no es un factor que contraindique la resección, pero se debe considerar que el riesgo de diseminación e invasión vascular aumenta a medida que aumenta el tamaño tumoral, por lo que el riesgo de recidiva se incrementa.

Los mejores candidatos a resección quirúrgica son aquellos pacientes con tumores únicos, ya que la multinodularidad se asocia a menor supervivencia, niveles de bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa.

La cirugía laparoscópica permite un tratamiento menos invasivo y ofrece los mismos resultados en cuanto a supervivencia pero disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y las complicaciones perioperatorias en comparación con la cirugía abierta.^{3,13}

-Trasplante hepático

En teoría, el trasplante hepático es la mejor opción terapéutica ya que simultáneamente permite curar la cirrosis hepática y el tumor.

Es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con CHC que no sean candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tengan ninguna enfermedad extra-hepática que contraindique el procedimiento y que presenten un CHC dentro de los criterios de Milán.

Los mejores resultados en el trasplante se obtienen aplicando los criterios de Milan: tumor único ≤ 5 cm o hasta un máximo de tres nódulos ≤ 3 cm, sin invasión macrovascular o diseminación extrahepática. Constituyen los criterios de trasplante hepático aceptados por numerosas sociedades científicas involucradas en el manejo del CHC, tanto en EEUU como en Europa.^{3,13}

Tiene una supervivencia $>70\%$ a 5 años con una tasa de recidiva menor del 10-15%.¹³ Se han identificado como factores de riesgo de recidiva el tamaño y número de nódulos, la invasión vascular, el grado de diferenciación y algunos marcadores tumorales como la AFP. Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para prevenir la recidiva.

La principal limitación del trasplante hepático es la escasez de donantes, que condiciona un mayor tiempo de espera entre la indicación y la realización del trasplante.

Durante el tiempo en lista de espera, el tumor puede progresar y llegar a contraindicar el trasplante. Puede llegar incluso a ser del 25% si la espera es mayor de 12 meses. Por ello, se han propuesto diferentes estrategias para disminuir el riesgo de progresión del tumor durante la espera como utilizar sistemas de priorización que permitan trasplantar antes a pacientes con mayor riesgo de progresión durante el tiempo en lista de espera,

aunque actualmente no existe de momento una herramienta de priorización óptima. También se puede intentar retrasar la progresión aplicando tratamientos locorregionales durante la espera.

Se ha propuesto expandir los criterios de Milan por considerarse que son muy restrictivos a pesar de la escasez de donantes, pero los estudios en los que se basan no aportan conclusiones firmes y por ello no se recomienda su expansión.³

-Ablación tumoral

La ablación tumoral es un tratamiento eficaz en pacientes con CHC inicialmente no candidatos a resección quirúrgica y con contraindicación de trasplante por presencia de enfermedad concomitante, aunque también se puede utilizar como tratamiento puente durante el tiempo en lista de espera para trasplante.³

Esta técnica se basa en la inyección de sustancias químicas como etanol, o en la modificación de temperatura intratumoral (mediante radiofrecuencia, crioterapia, microondas o láser), guiado por técnicas de imagen, habitualmente ecográficas, con el objetivo de conseguir necrosis tumoral.

La ablación presenta casi un 100% de eficacia en tumores ≤ 2 cm de diámetro, y la supervivencia es casi idéntica con la resección quirúrgica que con la ablación en estos casos.⁴⁰

Las técnicas ablativas térmicas (incluyendo RFA, láser y MWA) han mostrado una eficacia superior comparado con PEI (inyección percutánea de etanol) en el tratamiento de CHC locorregionales, obteniendo un mejor control de enfermedad y supervivencia en lesiones mayores de 2 cm.^{21,22}

Existen una serie de contraindicaciones para los tratamientos ablativos térmicos, entre las que se encuentran la presencia de infección activa, enfermedad extrahepática o la descompensación hepática en forma de ascitis.²³

La **radiofrecuencia** (RFA) constituye la técnica de primera elección, quedando relegada la inyección de etanol (PEI: *percutaneous ethanol injection*) para casos especiales en los que la RFA no se puede realizar por la proximidad del tumor a la vesícula biliar, diafragma, estómago, colon u otra víscera. El abordaje puede realizarse vía percutánea, laparoscópica o por laparotomía, bajo sedación o anestesia general. Aunque no hay un tamaño tumoral por encima del cual la RFA no debiera ser considerada, los mejores resultados se obtienen en pacientes con una o dos lesiones < 4 cm.

Es importante asegurar la destrucción térmica no solo del nódulo tumoral, sino también de un margen de seguridad de aproximadamente 1 cm,²² para tratar los posibles focos de satelitosis y evitar en la medida de lo posible la recidiva local.²³ En términos de supervivencia, datos obtenidos de series retrospectivas y ensayos aleatorios concluyen que la supervivencia a largo plazo es mayor en pacientes con lesiones pequeñas.

Aunque es una técnica relativamente bien tolerada, tiene una tasa de complicaciones que oscila entre el 2 y el 9%. Entre ellas, destacan abscesos hepáticos, efusión pleural,

neumotórax, hematoma subcapsular y hemoperitoneo²². Se ha descrito también algún caso de síndrome post-ablación, autolimitado, con fiebre, malestar general, escalofríos, dolor en hipocondrio derecho, náuseas y niveles elevados de transaminasas. La tasa de mortalidad del procedimiento es baja.²⁴

Diversos estudios han evaluado la eficacia de la RFA en la inducción de necrosis tumoral previa a la realización de trasplante hepático, con análisis histopatológico (con hematoxilina-eosina) posterior del hígado extirpado. En el estudio realizado por *Rodríguez San Juan et al*, se observó, de una cohorte de 28 pacientes, un 46,7% de respuesta completa en los nódulos tratados con RFA.²⁵

Otro estudio, incluyendo una cohorte de 50 pacientes cirróticos, empleó también la RFA como tratamiento puente previo al trasplante hepático y evaluó histopatológicamente posteriormente el hígado extirpado, obteniendo un 55% de respuesta completa, entendida como ausencia completa de células o presencia de material necrótico o amorfo, frente a un 45% de respuesta parcial.²⁶

Se debe tener en cuenta que no hay muchos estudios que hayan evaluado la pieza histológicamente posterior al tratamiento con RFA, y las tasas de respuesta completa son variables entre los distintos estudios, oscilando entre un 40-75%.^{25,26,27,28,29}

| Ref. | n | Anatomía Patológica | Control TC 24h | Control TC 1mes | Mediana tiempo hasta TH (meses) | Seguimiento post-TH |
|---|----|--|----------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Rodríguez San-Juan et al</i> ²⁵ | 28 | 46.7% respuesta completa 53.3% respuesta incompleta | Si | Si | 6.1 | 2 exitus CHC 2 exitus otras causas |
| <i>Mazzaferro et al</i> ²⁶ | 50 | 55% respuesta completa 45% respuesta incompleta | Si | - | 9.5 | 2 exitus CHC 2 exitus otras causas |
| <i>Pompili et al</i> ²⁷ | 30 | 46.7% respuesta completa 53.3% respuesta incompleta | - | - | 9.5 | 3 exitus CHC 2 exitus otras causas |
| <i>Lu Du et al</i> ²⁹ | 24 | 74% respuesta completa 26% respuesta incompleta | - | Si | 7.5 | 4 exitus por otras causas |

Tabla I. Evaluación de RFA pre-trasplante mediante análisis histopatológico.

La **inyección percutánea de etanol** (PEI) actualmente no se recomienda si hay otras técnicas ablativas disponibles.

La inyección de etanol al 95% directamente al tumor produce una necrosis coagulativa local y una reacción fibrótica, acompañada de trombosis de la vasculatura tumoral, lo que conduce a la isquemia del tejido. Para conseguir la desvitalización completa del tumor, en la mayor parte de los casos se necesitan múltiples sesiones de tratamiento.

Actualmente, la RFA ha relegado a la PEI en la mayoría de los casos. En tumores ≤ 2 cm se obtienen resultados similares con RFA y con PEI, pero en tumores de mayor tamaño

la inyección de etanol pierde eficacia debido a la dificultad para la correcta difusión del etanol por la presencia de septos fibrosos intrahepáticos.¹³ Además, puede haber dificultades para la visualización mediante ecografía de los límites de la lesión debido a las burbujas que se forman durante la inyección de etanol.

La PEI todavía se utiliza en casos en los que los tumores se encuentran en localizaciones no adecuadas para RFA por vía percutánea: próximos a la vesícula biliar, el hilio hepático o a los grandes vasos.³⁰

Diversos meta-análisis evaluando la eficacia de ambas técnicas concluyen que la RFA obtiene mayores tasas de supervivencia en CHC > 2 cm.³¹

Entre los efectos secundarios se encuentran la irritación peritoneal y el dolor posterior a la intervención. Esta técnica no está exenta de complicaciones graves pero son poco frecuentes,²² entre ellas se encuentran la hemorragia intraperitoneal, necrosis de la vía biliar, trombosis de la vena porta...

La **inyección percutánea de ácido acético (PAI)** se postula que puede tener una eficacia similar a la PEI pero con menos efectos adversos, pero hacen falta más estudios para sacar conclusiones firmes.³²

La **crioablación** es una forma de ablación tumoral in situ en la que se induce toxicidad mediante la aplicación de forma cíclica de temperaturas muy bajas, entre -20º y -40º dentro del tumor. Con ello se consigue la lisis y muerte celular.²³

Esta técnica, a pesar de ser ampliamente utilizada en otros tumores, su uso en el CHC no está muy extendido. Tiene mayores complicaciones que la RFA, entre las que se encuentra el síndrome de crioshock.²²

Actualmente, se ha abandonado la crioterapia en favor de otros procedimientos menos cruentos.³³

La **ablación por láser** se produce gracias a la interacción entre la energía de la luz y el tejido. Numerosos estudios retrospectivos han concluido que es una técnica segura y factible para el tratamiento del CHC, con una tasa de respuesta completa que oscila entre el 82% y el 97%.

A pesar de los buenos resultados obtenidos en términos de eficacia y seguridad, la falta de experiencia en la aplicación de la técnica hace que se restrinja su aplicación a un número limitado de centros.^{22,23}

La **ablación por microondas (MWA)** ha demostrado gran capacidad ablativa. Lesiones localizadas cerca del tracto gastrointestinal, vesícula o conductos biliares pueden ser tratadas de forma segura mediante esta técnica, ya que el calor que se produce se ve menos afectado por el efecto disipador de los vasos intrahepáticos.²¹

También se puede realizar por vía percutánea, laparoscópica o mediante cirugía abierta. Además, permite realizar múltiples ablaciones simultáneamente y requiere menos tiempo de intervención que la RFA.

Tiene una tasa de complicaciones de 3,4%, entre las que se incluyen efusión pleural, sangrado gastrointestinal, hematoma subcapsular, quemaduras en la piel... La presencia de dolor en la zona intervenida y fiebre se consideran síntomas de síndrome post-ablativo.²¹

La tasa de mortalidad oscila entre el 0-0,4%. En sitios donde está disponible, es una buena alternativa a la RFA. Requiere menos sesiones, y la supervivencia general no es inferior a la obtenida con la ablación por radiofrecuencia.¹⁴

| Ref. | Tratamiento | n | Recidiva local (%) | SV 3 años (%) | SV a 5 años (%) |
|-------------------------------------|--------------|-----|--------------------|---------------|-----------------|
| <i>Kim et al</i> ³⁴ | RFA | 130 | 27% (5 años) | - | 59.7% |
| <i>Leoncini et al</i> ³⁵ | RFA | 187 | 10% (5 años) | 71% | 48% |
| <i>Livraghi et al</i> ³⁸ | RFA | 218 | 80% (5 años) | 76% | 55% |
| <i>Giorgio et al</i> ⁴³ | RFA | 142 | 11.7% (5 años) | 83% | 70% |
| <i>Giorgio et al</i> ⁴³ | PEI | 143 | 12.8% (5 años) | 78% | 68% |
| <i>Huang et al</i> ⁴¹ | PEI | 38 | 47.4% (3 años) | 94.7% | 44.7% |
| <i>Arii et al</i> ³⁹ | PEI | 767 | - | 81.4% | 54.2% |
| <i>Rong et al</i> ³⁷ | Crioablación | 886 | 24.2% (5 años) | - | 59.5% |
| <i>Peng et al</i> ⁴² | RFA | 70 | - | 47% | 36% |
| <i>Cheng et al</i> ⁴⁴ | RFA | 47 | - | 79% | 53% |
| <i>Dong et al</i> ³⁶ | MWA | 234 | - | 72.8% | 56.7% |
| <i>Rong et al</i> ³⁷ | Crioablación | 886 | 24.2% (5 años) | - | 59.5% |

Tabla II. Estudios comparando técnicas ablativas térmicas en pacientes con CHC.

-Embolización transarterial (TACE)

Constituye la primera línea de tratamiento en pacientes con estadio BCLC B.¹⁵

Se basa en el hecho de que el hepatocarcinoma tiene una vascularización predominantemente arterial, en comparación con el resto del parénquima hepático, cuya vascularización depende de la red de vasos provenientes de la vena porta y la arteria hepática.¹⁶

La TACE consiste en la instilación de un agente quimioterápico (normalmente doxorubicina) al mismo tiempo que se produce la oclusión de las arterias encargadas de nutrir el tumor mediante una sustancia embolizante. El objetivo es conseguir una necrosis isquémica de las células tumorales.

Están apareciendo nuevos agentes quimioterápicos que pueden ser más efectivos que la doxorubicina en el CHC, como es el caso de la Idarubicina.¹⁷

Las complicaciones en la técnica dependen de la extensión del tratamiento, la selectividad y el agente utilizado en la embolización. Entre ellas, el síndrome post-

embolización, que es un cuadro de fiebre y náuseas que aparece los días posteriores a la intervención, se observa en la mayoría de los pacientes.¹⁶ Además también pueden aparecer otros como fallo hepático, abscesos, colecistitis isquémica e incluso la muerte.

El principal inconveniente de TACE es que los pacientes, pese a haber mostrado una respuesta inicial, siguen presentando progresión tumoral, y este necesita volver a ser tratado. La decisión de no continuar con TACE es compleja. No debería de continuarse en caso de no conseguir necrosis tumoral tras dos ciclos de TACE o cuando el tratamiento de mantenimiento no consigue necrosis en los sitios en los que el tumor ha progresado tras una respuesta inicial.

Tampoco se debe repetir la TACE en caso de progresión intratable, esto es, progresión tumoral asociada a un perfil clínico que impide el tratamiento. La definición de progresión intratable puede incluir tanto progresión intraphepática importante, metástasis extra-hepáticas o invasión vascular, pero también menor progresión intrahepática asociada a deterioro de la función hepática y el estado funcional.

Existe actualmente otra técnica conocida como radioembolización que consiste en la embolización de lesiones diana mediante el uso de microesferas cargadas de isótopos radioactivos, en concreto Itrio-90. Permite el uso de menores dosis de radiación y también que lleguen menores dosis de radiación al resto de tejido sano. El Itrio-90 se utiliza en CHC avanzados y en CHC intermedios pero que no son buenos candidatos para TACE.¹⁵

Varios estudios han evaluado el uso combinado de TACE y terapia sistémica como Sorafenib, sin embargo, ninguno ha mostrado beneficio alguno en términos de supervivencia, y la tolerancia a este tipo de tratamiento sigue siendo un problema.^{13,19}

-Tratamiento sistémico

El conocimiento de los mecanismos moleculares que rigen el inicio del tumor han permitido desarrollar agentes que actúan directamente sobre las vías moleculares alteradas en el tumor.

Hasta la fecha, únicamente han demostrado eficacia en términos de supervivencia el Sorafenib (Sor) y el Regorafenib. Ambos son inhibidores multi-quinasa que actúan bloqueando diferentes vías de señalización asociadas al desarrollo del hepatocarcinoma, especialmente la vía RAF. Su acción fundamental es reducir la angiogénesis y enlentecer la proliferación tumoral.^{3,11}

El Sorafenib fue el primer tratamiento aprobado para el CHC gracias a los resultados positivos en 2 ensayos clínicos que evaluaban Sorafenib respecto a placebo, uno realizado en Europa y América (Estudio SHARP) y el otro en el sudeste de Asia (Estudio Asia-Pacífico).^{11,13}

Determinados biomarcadores como AFP, VEGF o KIT pueden tener interpretación pronóstica pero no influyen en la decisión de tratamiento.¹⁸

La presencia de efectos secundarios dermatológicos se ha asociado a una mayor supervivencia en los pacientes tratados con Sorafenib.

Diferentes agentes evaluados como tratamientos de primera y de segunda línea en ensayos de Fase III con resultados prometedores en los primeros estadios del estudio, no han demostrado mejoría en la supervivencia. Regorafenib ha sido el único que ha mostrado un beneficio en la supervivencia como tratamiento de segunda línea. El estudio determinó que los pacientes tratados con Regorafenib tenían una mediana de supervivencia y un tiempo hasta la progresión mayor que los pacientes tratados con placebo.²⁰

Perspectivas de futuro en el hepatocarcinoma

Pese al avance que se ha visto en este ámbito en los últimos años, se pueden seguir mejorando aspectos en varias áreas.

La prevención de los factores de riesgo de desarrollo del CHC sigue siendo la mejor estrategia para disminuir la mortalidad. Por ello, es fundamental la promoción de hábitos de vida saludable. La erradicación del VHB y VHC gracias a los tratamientos se espera que tenga notable impacto sobre la incidencia del CHC.

También es fundamental establecer políticas de salud pública destinadas a implementar de forma adecuada programas de detección precoz en la población diana, que permitirán detectar los pacientes en fases en las que se puedan aplicar tratamientos con intención curativa y no solo paliativos.

En el campo del tratamiento, son importantes los avances en el conocimiento de los mecanismos oncogénicos moleculares de hepatocarcinogénesis que permitan avanzar en el tratamiento de este tumor. Nuevas estrategias de tratamiento como la inmunoterapia están aun en investigación.

Es fundamental la identificación de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y que además permitan realizar tratamientos dirigidos para poder llevar a cabo una medicina de precisión con un tratamiento personalizado como ocurre con otros tumores.

HIPÓTESIS

El tratamiento con termoablación por radiofrecuencia o microondas en el carcinoma hepatocelular provoca necrosis completa del tejido tumoral pero no afecta a la recidiva post-trasplante hepático.

OBJETIVOS

-Determinar la eficacia de la termoablación en la inducción de necrosis completa, valorado en el informe de anatomía patológica del hígado explantado.

-Evaluar la influencia de la presencia de necrosis completa sobre la recidiva en el órgano trasplantado.

-Evaluar la eficacia de las pruebas de imagen en la valoración de la respuesta completa histológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de pacientes trasplantados por hepatocarcinoma con tratamiento por termoablación previo al trasplante hepático entre 09/09/2000 y el 16/06/2019, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Las historias clínicas se obtuvieron a través de la base de datos informatizada del Servicio de Admisión y Documentación Clínica. La recogida de datos incluía datos epidemiológicos y clínicos al ingreso y alta.

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES

- **Edad:** edad del paciente en el momento del trasplante hepático.
- **Sexo:** hombre y mujer.
- **Causa de hepatopatía:** considerando como tales aquellas que aparecían descritas en los informes de los servicios de Digestivo y Cirugía General.
- **Estadio funcional:** se han utilizado las escalas Child-Pugh y MELD.
 - La clasificación Child-Pugh es un sistema de estadificación empleado para evaluar el grado de disfunción hepática y pronóstico de la enfermedad hepática crónica. Valora 5 ítems: encefalopatía hepática, albúmina sérica, tiempo de protrombina/INR, ascitis, bilirrubina total.

| | 1 punto | 2 puntos | 3 puntos | Unidades |
|------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Encefalopatía | Ausente | Grado I-II | Grado III-IV | Sin unidades |
| Albúmina sérica | >3,5 | 3,5-2,8 | <2,8 | g/dL |
| Tiempo de protrombina | >50% | 30-50% | <30% | |
| Ascitis | Ausente | Leve | Refractaria | Sin unidades |
| Bilirrubina total | <2 | 2-3 | >3 | mg/dL |

Tabla III. Escala Child-Pugh.

- El índice MELD es un sistema de puntuación empleado para medir el riesgo de mortalidad en pacientes cirróticos de diferentes etiologías, así como para la priorización de la asignación de órganos en los pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Valora 3 ítems: creatinina sérica, bilirrubina e INR.

- **Comorbilidades asociadas:** considerando aquellas que aparecían descritas en los informes previos al trasplante hepático.
- **Diagnóstico del tumor:** incluyendo aquí fecha de diagnóstico, método, número de nódulos, localización (lóbulos y/o segmentos) y tamaño medido en cm.
- **Tratamiento puente:** incluyendo el tipo de tratamiento y el grado de respuesta:
 - Tipo de tratamiento: radiofrecuencia o microondas.
 - Análisis de respuesta mediante técnicas radiológicas: por TAC realizado en el mes posterior al tratamiento ablativo.
 - Análisis de respuesta mediante anatomía patológica: valorada mediante la evaluación histológica en el hígado explantado.
 - Grado de respuesta:
 - Completa: definida como ausencia de células tumorales viables con necrosis completa del nódulo.²⁵
 - Parcial: definida como necrosis incompleta o persistencia de células tumorales viables.²⁵
 - Ausente: ausencia de signos de destrucción tumoral.²⁵
- **Fecha del trasplante hepático.**
- **Complicaciones:** evaluadas mediante la clasificación de Clavien-Dindo.⁴⁵ Es un sistema de clasificación que permite estandarizar las complicaciones de la cirugía, eliminando así las interpretaciones subjetivas de las mismas.

| GRADO | Definición |
|-------|--|
| I | Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. |
| II | Se requiere tratamiento farmacológico diferente a lo anterior. Uso de transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y nutrición parenteral. |
| III | Requiere reintervención quirúrgica endoscópica o radiológica. |
| IIIa | -Sin anestesia general. |
| IIIB | -Con anestesia general. |
| IV | Complicaciones que implican riesgo vital para el paciente y requieren tratamiento en cuidados intermedios o intensivos. |
| IVa | -Disfunción orgánica única. |
| IVb | -Disfunción orgánica múltiple. |
| V | Defunción del paciente |

Tabla IV. Clasificación de Clavien-Dindo.⁴⁵

- **Indicación de trasplante:** por hepatocarcinoma.
- **Última revisión:** fecha y estado del paciente.
 - Vivo con recidiva.
 - Vivo sin recidiva.
 - Exitus por CHC.
 - Exitus por otra causa.
- **Tiempo de supervivencia:** medido en meses, a contar desde el día del trasplante hasta la última revisión o exitus debido al CHC.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

La sensibilidad es la capacidad de una prueba diagnóstica para clasificar correctamente a los enfermos. La especificidad es la capacidad de una prueba diagnóstica para clasificar correctamente a los sanos.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. La comparación de variables discretas se realizó mediante la prueba de χ^2 . La comparación de variables continuas se realizó mediante el análisis de varianza. Para el análisis de supervivencia se emplearon las pruebas de Kaplan-Meier y Log-rank.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Durante el período analizado, el número de pacientes intervenidos por hepatocarcinoma mediante termoblación previa al trasplante hepático ha sido de 67.

La edad media de los pacientes en el momento del trasplante hepático fue de 58.85 años (rango: 41-69). En cuanto a la distribución por sexo, existe un claro predominio en varones, constituyendo el 88.1% de la población a estudio (59 varones), frente a un 11.9% de mujeres (8 mujeres).

La etiología principal causante de la hepatopatía es la cirrosis por virus C, constituyendo el 53.7% de los casos, seguida de la cirrosis alcohólica.

| | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--|------------|----------------|
| Cirrosis alcohólica | 23 | 34.3 |
| Cirrosis hepática origen incierto | 1 | 1.5 |
| Cirrosis por VHB | 5 | 7.5 |
| Cirrosis por VHC | 36 | 53.7 |
| Hemocromatosis | 2 | 3.0 |
| Total | 67 | 100 |

Tabla V. Etiología de hepatopatía.

De los 67 pacientes, en 15 existe además otra causa secundaria de hepatopatía: antecedentes de alcoholismo crónico están presentes en 10 pacientes con cirrosis por VHC, en 2 pacientes con hemocromatosis y en 1 paciente con cirrosis por VHB. En 2 pacientes existe coinfección por VHB más VHD.

Respecto al estadio funcional, según la clasificación Child-Pugh los pacientes se distribuyen de la siguiente manera: 44 estadio A, 20 estadio B y 3 estadio C.

| | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------|------------|----------------|
| A | 44 | 65.7 |
| B | 20 | 29.9 |
| C | 3 | 4.5 |

Tabla VI. Estadio funcional Child-Pugh.

La puntuación según la escala MELD tuvo un valor medio de 10.67 (rango: 6-21) con una desviación típica de 3.33.

CARACTERÍSTICAS CHC AL DIAGNÓSTICO

En el momento diagnóstico, la mediana del número de nódulos encontrados fue de 1 (rango: 1-6).

En cuanto al tamaño de los nódulos, la media fue 2.51 (DE: 0.98), con un rango variante entre 0.1 cm en el nódulo de menor tamaño encontrado y 6 cm el de tamaño máximo.

TRATAMIENTO PUENTE

Todos los pacientes incluidos en la población a estudio recibieron tratamiento puente previo al trasplante hepático.

De éstos, 61 pacientes fueron tratados con radiofrecuencia y 6 con microondas (**Figura 2**).



Figura 2. Tipo tratamiento puente.

El 92.5% de los pacientes recibieron únicamente una sola sesión de tratamiento ablativo.

En cuanto a la valoración de la respuesta al tratamiento, se ha valorado el grado de respuesta de forma radiológica y mediante el análisis histológico en la pieza quirúrgica explantada.

| | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------|------------|----------------|
| COMPLETA | 60 | 89.6 |
| PARCIAL | 7 | 10.4 |
| Total | 67 | 100 |

Tabla VII. Evaluación de la respuesta radiológica.

| | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------------|------------|----------------|
| AUSENTE | 1 | 1.5 |
| COMPLETA | 35 | 52.2 |
| PARCIAL | 31 | 46.3 |
| Total | 67 | 100 |

Tabla VIII. Evaluación de la respuesta histológica.

Además, se han comparado las respuestas obtenidas de forma radiológica e histológica entre si (**Tabla IX**). Estos datos evidencian que la evaluación de la respuesta mediante técnicas radiológicas tiene una sensibilidad muy elevada, del 97%, en la detección de respuesta completa, pero una especificidad muy baja, del 18%.

| | | | RESPUESTA PATOLÓGICA (AP) | | | Total |
|-----------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|----------|---------|-------|
| | | | AUSENTE | COMPLETA | PARCIAL | |
| RESPUESTA RADIOLÓGICA (Rad) | COMPLETA | Recuento | 0 | 34 | 26 | 60 |
| | | % dentro de respuesta rad | 0% | 56.7% | 43.3% | 100% |
| | | % dentro de respuesta AP | 0% | 97.1% | 83.9% | 89.6% |
| | PARCIAL | Recuento | 1 | 1 | 5 | 7 |
| | | % dentro de respuesta rad | 14.3% | 14.3% | 71.4% | 100% |
| | | % dentro de respuesta AP | 100% | 2.9% | 16.1% | 10.4% |
| Total | | Recuento | 1 | 35 | 31 | 67 |

Tabla IX. Relación respuesta radiológica-histológica.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Se ha utilizado la clasificación de Clavien-Dindo⁴⁵ para evaluar el grado de complicaciones ocurridas en el post-operatorio del trasplante.

En la población del estudio, las complicaciones ocurridas más frecuentes han sido las incluidas dentro del grupo II, constituyendo el 35.8% de los casos. El resto, han mostrado diferentes grados de complicaciones, que se exponen en la **tabla X**.

La mortalidad como complicación post-operatoria inmediata (grado V en la clasificación de Clavien-Dindo) se ha producido en 5 pacientes, constituyendo el 7.5% de las complicaciones ocurridas.

| CLASIFICACIÓN CLAVIEN-DINDO | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------------------------|------------|----------------|
| Grado I | 14 | 17.5% |
| Grado II | 24 | 35.8% |
| Grado IIIa | 3 | 4.5% |
| Grado IIIb | 15 | 22.4% |
| Grado IVa | 2 | 3% |
| Grado IVb | 4 | 6% |
| Grado V | 5 | 7.5% |

Tabla X. Complicaciones post-quirúrgicas. Clasificación Clavien-Dindo.

SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA GLOBAL

Durante el seguimiento, han fallecido 13 pacientes (19.4%). Únicamente ha fallecido un paciente por CHC, constituyendo el 1.5% del total.

La estimación de la media de la supervivencia global es de 73.31 meses (58 – 88.62; IC 95%) (**Figura 3**)

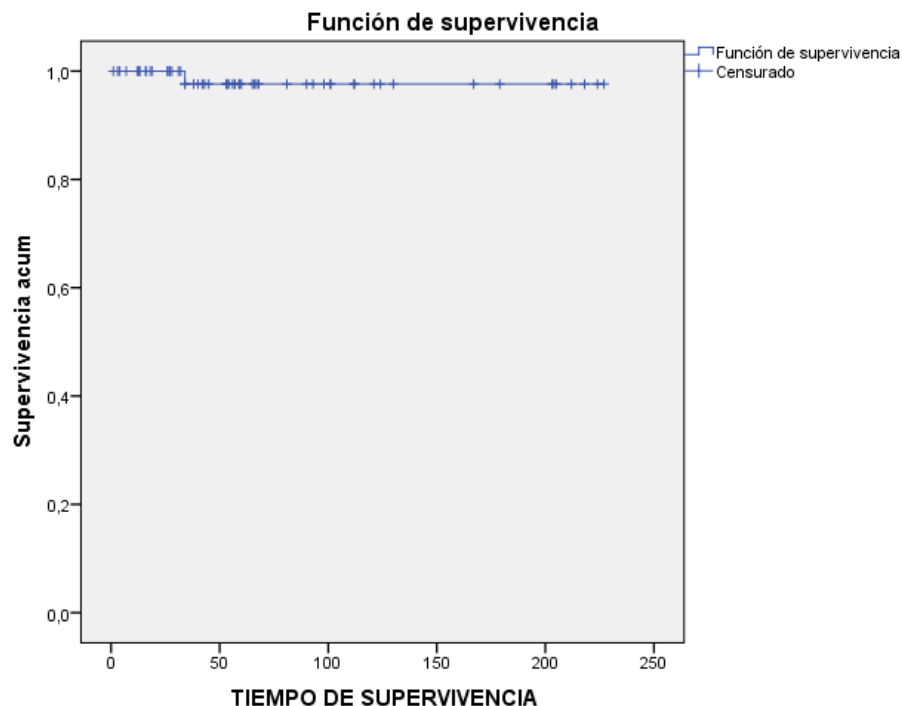


Figura 3. Supervivencia global.

SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON ANÁLISIS HISTOLÓGICO

De los pacientes con respuesta histológica completa, 1 de ellos ha fallecido por

hepatocarcinoma.

| RESPUESTA HISTOLÓGICA | Nº total | Nº de fallecidos | Censurado | |
|-----------------------|----------|------------------|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| COMPLETA | 35 | 1 | 34 | 97.1% |
| PARCIAL | 26 | 0 | 26 | 100% |
| Global | 61 | 1 | 60 | 98.4% |

Tabla XI. Supervivencia en relación con análisis histológico

Mediante el test Log-Rank se evidencia que no existen diferencias en la supervivencia para los diferentes niveles de respuesta patológica ($p= 0.52$) (**Figura 4**)

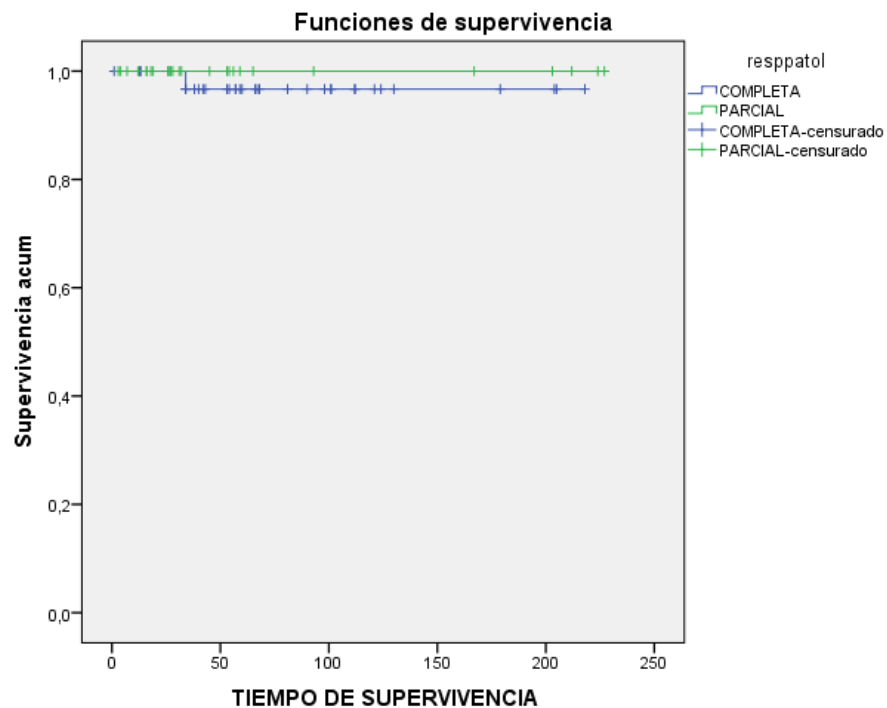


Figura 4. Supervivencia en relación a respuesta histológica.

RECIDIVA TUMORAL

La media de meses de seguimiento hasta la recidiva ha sido de 72.54 (57.22 – 87.86; IC 95%).

Durante el seguimiento, se ha notificado 1 caso de recidiva en un paciente con respuesta patológica completa, y 2 casos en pacientes con respuesta parcial. (**Tabla XII**)

| RESPUESTA HISTOLÓGICA | Nº total | Recidiva | Censurado | |
|-----------------------|----------|----------|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| COMPLETA | 35 | 1 | 34 | 97,1% |
| PARCIAL | 26 | 2 | 24 | 92,3% |
| Global | 61 | 3 | 58 | 95,1% |

Tabla XII. Recidiva tumoral en relación con análisis histológico.

El análisis mediante el test Long-Rank determina que no existen diferencias significativas en el tiempo hasta la recidiva tumoral y los diferentes niveles de respuesta patológica ($p=0.57$) (**Figura 5**)

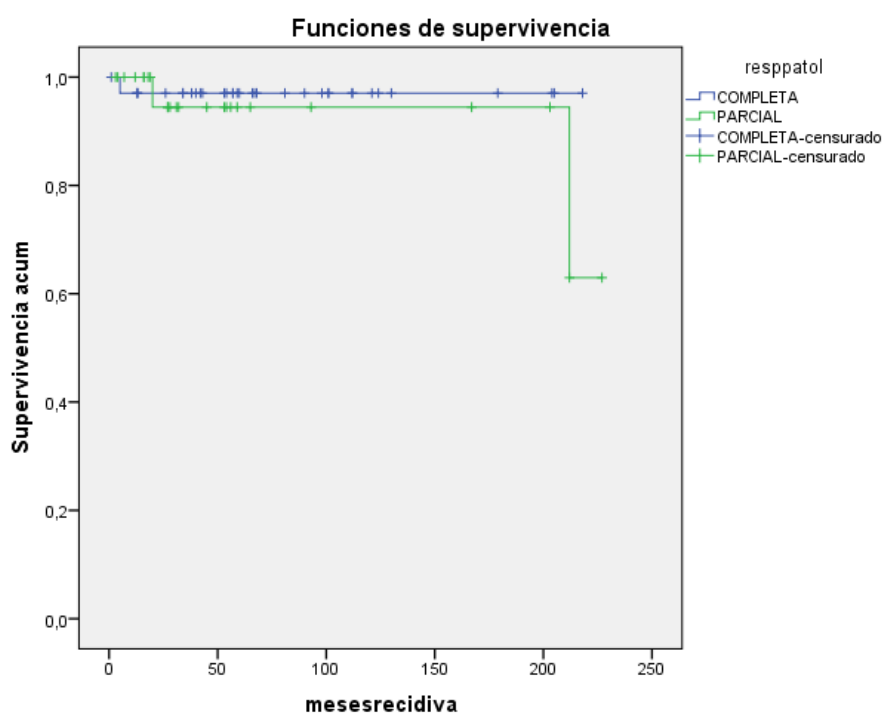


Figura 5. Tiempo hasta recidiva tumoral en relación con respuesta histológica.

Se ha comparado además la supervivencia global en relación al tiempo transcurrido hasta la recidiva, no encontrándose diferencias significativas ($p=0.5$) (**Figura 6**)

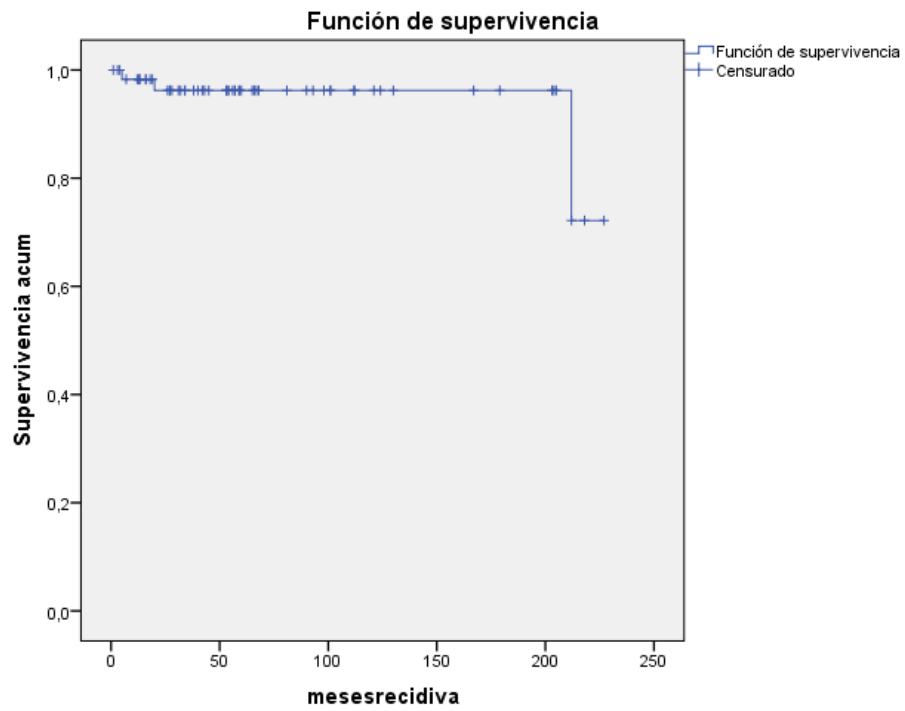


Figura 6. Supervivencia global en relación con tiempo hasta recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de la termoablación en la inducción de necrosis completa del tejido tumoral, y su posible influencia en la disminución de la recidiva post-trasplante.

El trasplante hepático en un paciente que ha recibido previamente un tratamiento ablativo térmico otorga una oportunidad única para examinar en el hígado explantado la eficacia del tratamiento de una forma más rigurosa.

El principal objetivo de los tratamientos ablativos térmicos es producir necrosis completa, eliminando así todas las células tumorales viables. Su eficacia está ampliamente extendida.²⁶

En nuestro estudio se ha valorado la respuesta a la termoablación tanto mediante técnicas radiológicas como mediante análisis histológico de la pieza. La eficacia de la termoablación, bien por RFA o por MWA, medida en términos de presencia de necrosis completa de tejido tumoral, ha sido confirmada histológicamente en el 52.2% de los nódulos tratados.

Se debe tener en cuenta el hecho de que no existen muchos estudios que hayan evaluado la pieza histológicamente posterior al tratamiento con RFA, y las tasas de respuesta completa son variables entre los distintos estudios, oscilando entre un 40-75%.^{25,26,27,28,29}

Cuando se comparan las tasas de respuesta valorada mediante el análisis histológico en el hígado explantado con la respuesta radiológica valorada mediante TAC (89.6%), se observa que el TAC sobreestima la eficacia de la termoablación en la inducción de necrosis completa del tejido tumoral.

El TAC ha resultado ser una técnica muy sensible en la detección de necrosis completa, pero poco específica. De los 67 pacientes incluidos en el estudio, el análisis radiológico determinó la presencia de respuesta completa en 60 pacientes, de los que al analizar histopatológicamente la pieza en 26 de ellos la respuesta obtenida fue parcial, evidenciándose la persistencia de células tumorales en los nódulos tratados. Estos resultados son concordantes con los existentes en otros estudios.^{26,27}

Este hecho podría explicarse porque las técnicas de imagen evalúan la persistencia de zonas viables dentro del tejido tumoral mediante la demostración de hipervascularización arterial residual, pero la viabilidad de las células tumorales puede ser independiente de la presencia de hipervascularización.²⁷

En el tiempo de seguimiento han fallecido 13 pacientes (19.4%). De éstos 12 han fallecido por otras causas distintas al hepatocarcinoma, y 1 ha fallecido por CHC. El hecho de que la respuesta histológica fuera parcial o completa no juega un papel determinante en el desenlace del paciente tras el trasplante, ya que no se han demostrado diferencias clínicamente significativas ($p= 0.52$) en términos de supervivencia en pacientes que han obtenido respuesta completa versus los pacientes en los que ésta fue parcial.

Durante el seguimiento, en la cohorte estudiada, de 67 pacientes, se ha notificado la presencia de recidiva tumoral en 1 paciente con necrosis completa y en 2 pacientes con necrosis parcial. Tampoco el tipo de respuesta histológica obtenida ha influido en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. No se han obtenido diferencias clínicamente significativas ($p= 0.57$) en el tiempo transcurrido hasta la recidiva tumoral y los diferentes niveles de respuesta patológica.

Se espera que haya poca diferencia en términos de supervivencia y recidiva tumoral independientemente de que la respuesta sea parcial o completa, ya que la termoablación está enfocada como un tratamiento puente previo al trasplante.

La termoablación produce diferentes grados de necrosis en los hepatocarcinomas tratados. Nuestro estudio evidencia que casi en la mitad de los pacientes en los que se obtiene una respuesta completa medida de forma radiológica, realmente al evaluar histológicamente el hígado explantado, se ve que la respuesta es parcial, por lo que su utilidad como tratamiento único no es buena.

La termoablación con radiofrecuencia y/o microondas se confirma como un tratamiento puente efectivo hasta el trasplante hepático, pero no debería de ser considerada como un tratamiento independiente para el CHC.²⁶

CONCLUSIONES

En este estudio la eficacia de la termoablación en términos de obtención de necrosis completa del tumor ha sido confirmado mediante análisis histológico en el 52.2% de los nódulos tratados. La radiofrecuencia y microondas no se puede considerar un tratamiento curativo del hepatocarcinoma.

La valoración mediante técnicas radiológicas sobreestima la eficacia del tratamiento ablativo térmico. Con TAC se obtienen unas tasas de respuesta completa del 89.9%.

El TAC es una técnica sensible pero no específica para la evaluación de la presencia de necrosis completa en el tejido tumoral.

La presencia de necrosis completa no tiene efecto sobre la recidiva en el órgano trasplantado.

REFERENCIAS

1. Las cifras del cáncer en España. 2019. Disponible en: https://seom.org/images/SEOM_cifras_cancer_2019.pdf.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica*. 2016;146(11):1-22.
4. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer M, Dueñas E, Mínguez B et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Medicina Clínica*. 2017;149(2):61-71.
5. Zhang B, Yang B, Tang Z. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2004;130(7):417-22.
6. Covey A. Hepatocellular carcinoma: updates to screening and diagnosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(5S):663-665.
7. Trinchet J, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3-and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-1997.
8. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso J et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97-104.
9. Armengol C, Sarrias M, Sala M. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. *Medicina Clínica*. 2018;150(10):390-397.
10. Wang P, Meng Z, Chen Z, Lin J, Ping B, Wang L et al. Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome—A study based on 3011 patients in China. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2008;34(5):541-546.
11. Reig M, Darnell A, Bruix J. Carcinoma hepatocelular. En: Castells Garangou A, Balaguer Prunés F, editores. *Cáncer digestivo: patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención*. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 87-99.
12. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *British Journal of Surgery*. 2012;99(6):855-863.
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314.

14. Yu J, Yu XL, Han ZY, Cheng ZG, Liu FY, Zhai HY et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: A phase III randomised controlled trial. *Gut*. 2016;66(6):1172-1173.
15. Dendy MS, Ludwig JM, Stein SM, Kim HS. Locoregional therapy, immunotherapy and the combination in hepatocellular carcinoma: Future directions. *Liver Cancer*. 2019;8(5):326-340.
16. Aubé C, Bouvier A, Lebigot J, Vervueren L, Cartier V, Oberti F. Radiological treatment of HCC: Interventional radiology at the heart of management. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2015;96(6):625-636.
17. Favelier S, Boulin M, Hamza S, Cercueil J, Cherblanc V, Lepage C et al. Lipiodol trans-arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with Idarubicin: First experience. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2012;36(4):1039-1046.
18. Llovet J, Peña C, Lathia C, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(8):2290-2300.
19. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: A sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial. *The Oncologist*. 2012;17(3):359-366.
20. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
21. Poggi G, Tosoratti N, Montagna B, Picchi C. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(25):2578.
22. Bilbao JI, Páramo M, Madrid JM, Benito A. Tratamiento del hepatocarcinoma: ablación y embolización arterial. *Radiología*. 2018;60(2):156-166.
23. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016;7(4):477.
24. Dodd G, Napier D, Schoolfield J, Hubbard L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Postablation syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2005;185(1):51-57.
25. Rodríguez-Sanjuán JC, González F, Juanco C, Herrera LA, López-Bautista M, González-Noriega M et al. Radiological and pathological assessment of hepatocellular carcinoma response to radiofrequency. A study on removed liver after transplantation. *World Journal of Surgery*. 2008;32(7):1489-1494.

26. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A prospective study. *Annals of Surgery*. 2004;240(5):900-909.
27. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transplantation*. 2005;11(9):1117-1126.
28. Scudamore CH, Lee SI, Patterson EJ, Buczkowski AK, July LV, Chung SW, et al. Radiofrequency ablation followed by resection of malignant liver tumors. *The American Journal of Surgery*. 1999;177(5):411-417.
29. Lu D, Yu N, Raman S, Limanond P, Lassman C, Murray K et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005;234(3):954-960.
30. Yin X, Lu M. Percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2009;3(2):121-130.
31. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2010;52(3):380-388.
32. Weis S, Franke A, Berg T, Mössner J, Fleig WE, Schoppmeyer K. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1(1): CD006745.
33. Gervais D, Arellano R. Percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(4):789-794.
34. Kim Y, Lim H, Rhim H, Lee M, Choi D, Lee W et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: Analysis of prognostic factors. *Journal of Hepatology*. 2013;58(1):89-97.
35. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina C, Lera J et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005;234(3):961-967.
36. Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: Results in 234 patients. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(6):1547-1555.
37. Rong G, Bai W, Dong Z, Wang C, Lu Y, Zeng Z et al. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0123065.
38. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early

hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47(1):82-89.

39. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology*. 2000;32(6):1224-1229.

40. Rodríguez de Lope C, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *Journal of Hepatology*. 2012;56:S75-S87.

41. Huang G, Lee P, Tsang Y, Lai M, Yang P, Hu R et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*. 2005;242(1):36-42.

42. Peng Z, Zhang Y, Liang H, Lin X, Guo R, Chen M. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: A prospective randomized trial. *Radiology*. 2012;262(2):689-700.

43. Giorgio A, Di Sarno A, de Stefano G, Scognamiglio U, Farella N, Mariniello A et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: An Italian randomized controlled trial. *Anticancer research*. 2011;31(6):2291-2295.

44. Cheng B, Jia C, Liu C, Fan W, Wang Q, Zhang Z et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. *JAMA*. 2008;299(14):1669.

45. Verloh N, Jensch I, Lürken L, Haimerl M, Dollinger M, Renner P et al. Similar complication rates for irreversible electroporation and thermal ablation in patients with hepatocellular tumors. *Radiology and Oncology*. 2019;53(1):116-122.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, el Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán y el Dr. Federico Jose Castillo Suescun, por su paciencia, tiempo y ayuda, sin la cual este trabajo no hubiera sido posible.